

Helsinki 12.04.99

PCT/FI99/00167

FI99/167 5

ETUOIKEUSTODISTUS
PRIORITY DOCUMENT

REC'D 19 JUL 1999

WIFO

PCT



Hakija
Applicant

1. KHOMUTOV, Alexei R.
Moskow, RU
2. YAKOVLEV, Dmitry Y.
Moskow, RU
3. KHOMUTOV, Radii M.
Moskow, RU
4. KORPELA, Timo
Turku, FI

Patenttihakemus nro
Patent application no

980489

Tekemispäivä
Filing date

04.03.98

Kansainvälinen luokka
International class

C 08B

Keksinnön nimitys
Title of invention

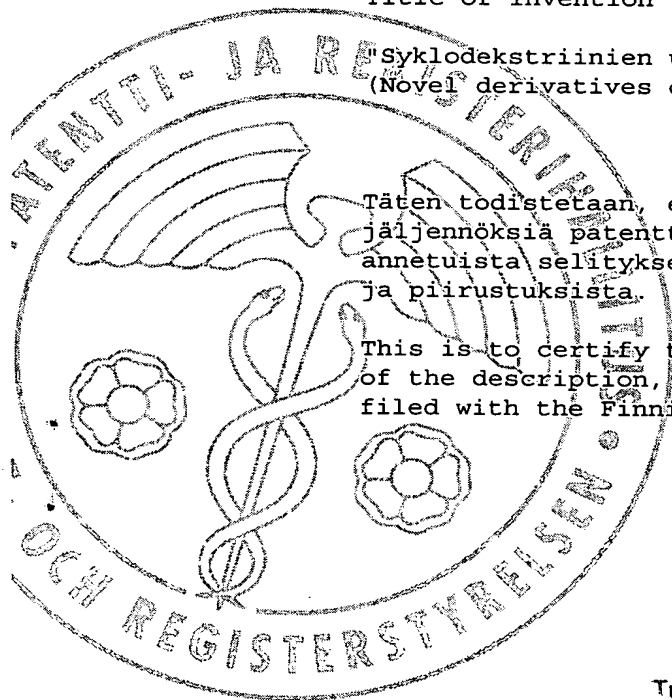
"Syklodekstriinien uudet johdannaiset"
(Novel derivatives of cyclodextrins)

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Täten todistetaan, että oheiset asiakirjat ovat tarkkoja jäljennöksiä patentti- ja rekisterihallitukselle alkuaan annetuista selityksestä, patenttivaatimuksista, tiivistelmästä ja piirustuksista.

This is to certify that the annexed documents are true copies of the description, claims, abstract and drawings originally filed with the Finnish Patent Office.



Pirjo Kaila
Pirjo Kaila
Tutkimussihteeri

Maksu 335,- mk
Fee 335,- FIM

Osoite: Arkadiankatu 6 A
Address: P.O.Box 1160
FIN-00101 Helsinki, FINLAND

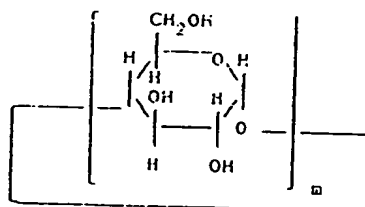
Puhelin: 09 6939 500
Telephone: + 358 9 6939 500

Telefax: 09 6939 5204
Telefax: + 358 9 6939 5204

SYKLODEKSTRIINIEN UUDET JOHDANNAISET

Keksintö koskee syklodekstriinien ennen tuntemattomien kemiallisten johdannaisten rakennetta ja valmistusta. Uudet johdannaiset omaavat joukon käyttökelpoisia ominaisuuksia, jotka tekevät ne soveltuviksi käytettäväksi kompleksoivina tai liuottavina aineina, karbonyyli-reagensseina, katalyytteinä tai lähtöaineina valmistettaessa farmaseuttisessa teollisuudessa, kosmetiikassa, maataloudessa tai tieteellisissä laboratorioissa käytettäviä tuotteita.

α -, β - ja γ -syklodekstriinit (α -CD, β -CD ja γ -CD) ovat syklisiä oligosakkarideja sisältäen 6, 7 tai vastaavasti 8 glukopyranoosiyksikköä, jotka ovat liittyneet toisiinsa α -(1-4)-sidoksilla:



$m=6$ α -CD
 $m=7$ β -CD
 $m=8$ γ -CD

Syklodekstriinit (nk. isännät) voivat sijoittaa keskellä sijaitseviin onkaloihinsa tiettyjä molekyylejä tai niiden osia (nk. vieraita). Isäntä- ja vierasmolekyylin välille muodostuneet ei-kovalenttiset reversiibelit adduktit ("adducts") tai inkluusiokompleksit voivat voimakkaasti muuttaa alkuperäisten vierasmolekyylien ominaisuuksia monin tavoin, kuten lisätä liukoisuutta, alentaa haihtuvuutta, suojella kemiallisilta tai valon katalysoimilta reaktioilta, muuttaa kompleksoituneiden lääkeaineiden absorptiokohtaa suolistossa jne.

Alkuperäisiä CD:ja voidaan modifioida kovalenttisesti joukolla reagensseja ja saada aikaan kemiallisia johdannaisia. Johdannaiset voivat yleensä sitoa samanlaisia vierasyhdisteitä kuin alkuperäiset CD:t, mutta kompleksi-

en ominaisuudet voivat olla muuttuneet. Kuvaus CD-johdannaisten synteeseistä ja sekä alkuperäisten että muunneltujen syklodekstriinien inkluusiokompleksien ominaisuuksista on esitetty esimerkiksi julkaisuissa Croft, A.P. & Bartsch, R.A. "Synthesis of Chemically Modified Cyclodextrins", Tetrahedron, 1983, V. 39, no 9, ss. 1417-1471 ja Szejtli, J. "Cyclodextrin Technology", Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1988, ss. 1-450. Julkaisusta J. Med. Chem., 34 (7) 2301 (1991) tunnetaan HIV-aktiivisia CD-johdannaisia.

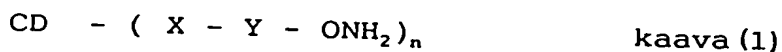
Joillakin β -CD johdannaisilla on korkeampi liukoisuus kuin alkuperäisellä yhdisteellä ja täten ne ovat usein parempia kompleksantteja ja liukoisuutta edistäviä aineita. β -CD:n kemiallisten johdannaisten potentiaalia lisää β -CD:n alhainen hinta lähtöaineena verrattuna α - ja γ -CD:iin. Päinvastoin kuin β -CD, kalliimmat α - ja γ -CD ovat sinällään vesiliukoisia ja niitä voidaan käyttää tiettyihin tarkoituksiin ilman kemiallisen johdannaisen valmistusta. Tätä kuvaa suuri joukko julkaisuja, joissa kuvataan niiden komplekseja erilaisten vierasyhdisteiden, kuten steroidihormonien, kolesterolin tai sen johdannaisten sekä eräiden lääkeaineiden kanssa. Sopivasti alkyloidut tai hydroksialkyloidut γ -CD:t ovat myös hyviä kompleksantteja sillä niiden inkluusiokompleksit eivät saostu edes korkeissa väkevyyksissä kuten on esitetty patentissa EP 06792.

Monet julkaisut käsittelevät CD:ien kemiallisten johdannaisten synteesejä ja johdannaisten käyttöä erilaisiin tarkoituksiin (katso esimerkiksi Szejtli, J. "Cyclodextrin Technology", 1988), mikä osoittaa selvästi CD-johdannaisten merkityksen.

Tämä keksintö kuvaa uusia, spesifisiä funktioita omaavia CD-johdannaisia, jotka sisältävät amino-oksiryhmän ($\text{H}_2\text{NO}-$) kovalenttisesti liittyneenä CD:n glukopyranoosiyksikköön.

Näillä johdannaisilla on ennen tunnetuista CD-johdannaisista merkittävästi poikkeavia ominaisuuksia ja ne laajentavat täten CD:ien käyttöaloja. Tämä keksintö kuvaa myös mainittujen uusien CD-johdannaisten valmistuksen ja käytön sellaisenaan tai kompleksoituina vierasmolekyylihin tai edelleen kemiallisesti modifioituina.

Tämä keksintö koskee ennen tuntemattomia α -, β - ja γ -CD:ien kemiallisia johdannaisia, jotka sisältävät toiminnallisen amino-oksiryhmän (H_2NO -) liittyneenä CD-ytimeen ja joilla on yleinen rakenne 1:



missä CD on mono- tai polydeoksi α -, β - tai γ -CD, jonka 6-, 3- ja/tai 2-asemassa on amino-oksifunktion sisältävä ryhmä ja missä Y on yhdistävä molekyyli (linkkeri) liittyneenä deoksi-CD:iin X:n kautta, jossa X on suora sidos, tai funktionaalinen ryhmä tai atomi, joka tarvitaan liittämään linkkeri Y:n ja deoksi-CD:n toisiinsa, jolloin Y on suora sidos kun X on suora sidos. Kokonaisluku n on joko yksi tai suurempi mutta se ei voi olla suurempi kuin 18, 21 ja 24 α -, β - ja vastaavasti γ -CD:lle.

Tämä keksintö koskee myös kaavan 1 yhdisteitä, joissa amino-oksiryhmä on suojatussa muodossa, erityisesti 1-etoksietylideeniamino-oksiryhmänä, $-\text{O}-\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{OC}_2\text{H}_5$, tai asetonioksiimiryhmänä, $-\text{O}-\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$.

Kaavan 1 mukaiset amino-oksi-CD:t sisältävät mieluiten yhden tai useamman H_2NO -ryhmän liittyneenä 6-hydroksiryhmiin (katso esimerkit I-IV). Käyttäen hyväksi primaari- ja sekundaarihydroksyyli ryhmien erilaisia reaktiivisuuksia (primaarihydroksyyli ovat reaktiivisempia kuin sekundaarihydroksyyli), ja tarvittaessa sopivasti suojattuja hydroksyyli ryhmiä, voidaan kohdistaa reaktiot erik-

seen CD-molekyylien "yläosan" (primaari-) tai "alaosan" (sekundaari-) hydroksyyleihin (kts. Croft et al., supra). Nämä jälkimmäiset tyypit voivat olla tärkeitä silloin kun syntetisoidaan keinotekoisia reseptoreita, kantaja-aineita tai katalyyttejä, jotka perustuvat CD-ytimeen.

Kaavan 1 yhdisteessä CD on mono- tai polydeoksi α -, β - tai γ -syklodekstriini. Näissä yhdisteissä yksi tai useampi CD:n hydroksiryhmä asemissa 6, 3 ja/tai 2 on korvattu (X-Y-ONH₂) fragmentilla ja erityisesti yksi tai useampi sekundaarinen hydroksiryhmä yhdessä primaarihydroksiryhmien kanssa voi myös olla korvattu (X-Y-ONH₂)-fragmentilla. Keksinnön mukainen amino-oksi-ryhmiä sisältävä yhdiste voi mahdollisesti sisältää lisäsubstituentteja. Amino-oksi-CD:ssä yksi tai useampi hydroksiryhmä 6-, 3-, ja/tai 2-asemassa voi myös olla korvattu esim. H₂N-, HS-, -COOH-, alkoksi-, kuten C₁-C₆-alkoksi-, aryylioksi-, aryyli-, joka on mieluiten fenyyli, bentsyyli tai tolyyli, tai asyylioksi-ryhmillä, jossa asyyli on mieluiten peräisin C₁-C₆-karboksyylihaposta tai bentsoehaposta. Alkyyli-, aryyli- ja asyylioksi-ryhmät voivat sisältää muita funktionaalisia ryhmiä kuten H₂N-, HS-, HOOC- jne. rakenteessaan kuten sivuketjussa tai aromaattisessa renkaassa.

Y on "linkkeri, tai linkkeriryhmä" ja toimii siltana amino-oksi-ryhmän (H₂NO-) ja deoksi-CD:n välillä. Tavallisesti Y on alkyleeni, alkenyleeni, joka sisältää yhden tai useamman kaksoissidoksen, joka voi olla yksittäinen tai konjugoitu, alkynyleeni, joka sisältää yhden tai useamman kolmoissidoksen, joka voi olla yksittäinen tai konjugoitu, tai aryleeni- tai arylalkyleenifragmentti, missä aryyli voi olla substituoitu tai substituoimaton, kuten fenyleeni. Alkyleeni-, alkenyleeni-, alkynyleeni-fragmentit voivat olla suoria tai haarautuneita ja sisältävät mieluiten 2-12 C-atomia ketjussa. Yksi tai useampi ketjun jäsenistä (metyleeniryhmistä) voi olla korvattu -NH-, =N-O-, -O-, -S-, -S-S-, -C(O)NH-, -C(O)O-, -OP(O)(OH)O-,

-S(O)-, SO₂-, -CHR-ryhmillä, missä R on mieluiten alkyyli, aryyli, -OR', -NH₂, -NHR', -NR'₂, -OH, -COOH, tai -ONH₂-ryhmä ja missä R' on alkyyli, aryyli tai asyyli. Kun R ja R' ovat aryylejä, ne ovat mieluiten fenyyli, aryylialempialkyyli, kuten bentsyyli tai tolyyli.

X on mieluiten -O-, -S-, -NH-, -NR"-, -OCO-, -NH-O-, =NO-, -NHC(O)-, -OP(O)(OH)-, -R"C=NO-, missä R" tarkoittaa alkyyliä.

Kun R, R' ja R" tarkoittavat alkyyliä, ne ovat mieluiten lineaarisia tai haarautuneita C₁-C₆-alkyylejä, tarkoittaessaan asyyliä ne ovat mieluiten johdettuja lineaarisista tai haarautuneista C₁-C₆-karboksyylihapoista tai bentsoehaposta.

Edullisissa kaavan 1 yhdisteissä Y on alkyleeni tai 2-12 alkenyleeni, jossa on 2-12, mieluiten 2-6 C-atomia, missä yksi tai useampi ketjun jäsenistä voi olla korvattu ryhmällä -NH-, =N-O-, -O-, -S-, -C(O)NH-, -C(O)O-, tai -CHR₁, missä R₁ on metyyli, etyyli tai propyyli ja X on -O-, -S-, -NH-, -OC(O)- tai -NH-O-.

Kaavan 1 yhdisteet ovat heikkoja emäksiä (tavallisesti H₂NO-ryhmän pK on välillä 4,0-6,0) ja niiden liukoisuus on erilainen alkuperäisiin CD-molekyyleihin verrattuna. Kuten pK-arvot osoittavat, on olemassa ainutlaatuinen mahdollisuus säädellä kaavan 1 mukaisten yhdisteiden ionistatilaa liuottimen happamuudella lähellä fysiologista pH-alueetta. Siten alhainen pH suosii ionisten vierasmolekyylien kompleksaatiota kun taas korkeammat pH-arvot suosivat ei-ionisten vuorovaikutusten esiintymistä isäntä- ja vierasmolekyylin välillä. Vastaavantapaisilla yhdisteillä, jotka sisältävät alkyyliaminoryhmiä, protonaatio/deprotonaatio tapahtuu vain noin pH-arvossa 10 (Boger, J. et al., Helv.Chim.Acta, 1978, V.61, ss. 2190-2218).

Kaavan 1 yhdisteet ovat karbonyyllireagensseja kuten muut O-substituoidut hydroksyyliamiinit. Ne reagoivat nopeasti ja kvantitatiivisesti erilaisten aldehydien ja ketonien kanssa muodostaen oksiimeja, joilla on korkea pysyvyys vesiliuoksessa laajalla pH-alueella. Nämä amino-oksi-CD:ien ominaisuudet tekevät mahdolliseksi lukuisten CD-johdannaisten synteesit kaavan 1 mukaisten lisäksi: esimerkiksi CD:ien immobilisoinnin kiinteisiin kantaja-aineisiin ja niiden jatkokäytön erilaisten tärkeiden yhdisteiden, kuten farmaseuttisten aineiden stereoisomeerien kromatografiassa. Lisäksi oligo- ja polymeerisiä aineita saadaan helposti yksivaiheisesti antamalla dialdehydien tai diketonien reagoida di- tai polysubstituoitujen amino-oksi-CD:ien kanssa vesiliuoksessa. Sellaiset oligo- tai polymeeriset materiaalit ovat edullisia käyttää puoliläpäisevinä tai stereoselektiivisinä kalvoina, pitkäaikaisesti vapauttavina lääkeaineiden kantaja-aineina, tai saniteetti-, kosmetiikka- tai maatalousaineissa. Edelleen amino-oksi-ryhmien kemiallis-reaktiiviset ominaisuudet mahdollistavat tiettyjen fysiologisesti aktiivisten, erittäin reaktiivisten aldehydien ja ketonien - kuten esimerkiksi steroidien, prostaglandiinien ja vitamiinien - CD-kompleksien stabiloinnin ankkuroimalla ne oksiimisidoksen kautta CD:ihin isäntä-vieras vuorovaikutukseen liittyvän stabilisaation lisänä. Koska stabilisaatiovaikutus on kumulatiivinen (ei additiivinen), molekyylikompleksaation suojaava vaikutus voi ratkaisevasti parantua.

Inkluusiokomplekseja yleensä voidaan lisäksi stabiloida muodostamalla oksiimi sopivan aldehydin tai ketonin kanssa. Tässä tapauksessa muodostuu ensin inkluusiokompleksi, joka saatetaan sitten reagoimaan aldehydin tai ketonin kanssa inkluusiokompleksi-oksiimin muodostamiseksi. Steerinen este onkalon suulla voi siten estää kompleksin dissosioitumista.

Vaikka oksiimisidos on stabiili vesiliuoksissa, erityisesti ääri-pH:issa, se voi hitaasti hajota. Tätä ominaisuutta voidaan käyttää hyväksi amino-oksi-CD:iin kiinnitettyjen lääkeaineiden hitaassa vapauttamisessa esim. mahalaukussa tai suolistossa.

Koska amino-oksi-CD:t ovat karbonyyllireagensseja, ne voivat inhiboida tiettyjä metabolian avainentsyymejä soluissa, kuten PLP-, pyruvaatti- ja ketobutyraatti-riippuvaisia entsyymejä. Inhibition voimakkuus riippuu koentsyymin affiniteetista proteiiniin.

CD-molekyyliin kiinnittyneet amino-oksiryhmä(t) merkitsevät, että nämä yhdisteet kykenevät reagoimaan suoraan sytidiinin ja adensiinin kanssa kuten muutkin O-substitoidut hydroksyyliamiinit. Tämä osoitettiin kaavan 1 mukaisten amino-oksi-CD:ien reaktiolla 4-tiourasiilin, 6-merkaptopuriiniribosidin tai näiden johdannaisten kanssa, sekä myös itse sytidiineillä (katso esimerkit XIII ja XIV). Näin ollen kaavan 1 yhdisteet voivat olla hyödyllisiä nukleotidien, nukleosidien, emästen, nukleosidikoentsyymien ja nukleiinihappojen modifioinnissa, kuten amino-oksi-CD:ien nukleotidi- ja nukleosidipyrimidiini- ja -puriinijohdannaisten valmistuksessa, jossa pyrimidiini ja puriini ovat edullisimmin sytosiini tai adeniini sellaisenaan, tai vastaavien johdannaisten muodossa.

Neutraalissa ja heikosti happamassa pH:ssa kaavan 1 yhdisteen amino-oksiryhmät ovat protonoimattomassa muodossa. Protonoimattomat amino-oksiryhmät ovat voimakkaita nukleofiilejä, jotka kykenevät reagoimaan aktivoituneen karboksyyli-ryhmän (esterit, aktivoidut esterit, seka-anhydridit, anhydridit jne.) kanssa jopa vesiliuoksissa muodostaen stabiileja hydroksaamihappoja. Näillä voi olla uusia hyödyllisiä ominaisuuksia kuten kyky kompleksoida tiettyjä metalli-ioneja. Amino-oksi-CD-johdannaisten yhdistettyjä metalli-ionin kompleksaatio- ja CD-kompleksaa-

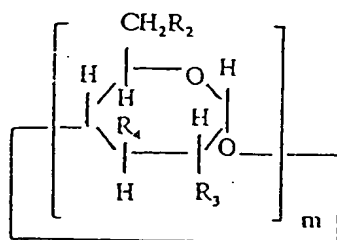
tiotoimintoja voidaan käyttää metalli-ionien talteenottoon liuoksista.

Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden vertailu aminoryhmän sisältäviin CD:ihin (Boger, J. et al., Helv. Chim. Acta, 1978, V.61 ss. 2190-2218) osoittaa amino-oksi-CD:ien monia etuja. Alkyyliamino-CD:ien perushaittoja ovat korkeat pK-arvot, mitkä tekevät välttämättömäksi alkaliset reaktio-olosuhteet jatkoreaktioissa ja amino- ja aldehydi- tai ketoryhmien välisen Schiffin emässidoksen alhaisen stabiilisuuden vesiliuoksissa.

Amino-oksi-ryhmien ($\text{H}_2\text{NO}-$) suuri nukleofiilisyyys ja ryhmän helppo synteesi CD-molekyylien eri kohtiin käyttäen erilaisia linkkereitä tekee amino-oksi-CD:t ja niiden johdannaiset lupaaviksi valmistettaessa katalyyttisesti aktiivisia CD:ja.

Kaavan 1 yhdisteitä voidaan valmistaa eri tavoin, ja tämä keksintö koskee myös uusien kaavan 1 mukaisten yhdisteiden valmistusmenetelmiä. Näitä menetelmiä ovat:

a) Kaavan 3 mukaisen vastaavan CD-johdannaisen alkylointi reaktiivisesti substituoidun amino-oksi-johdannaisen kanssa, missä amino-oksi-ryhmä on suojattu, kuten esimerkiksi kaavan (3') mukaisen yhdisteen kanssa:



(3)

$$\text{Z} - \text{Y} - \text{ON}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{W} \quad (3')$$

missä R_2 , R_3 ja R_4 ovat toisistaan riippumatta hydroksyyli-ryhmiä tai substituentti, joka on kuten määriteltiin edellä keksinnön mukaisten amino-oksi-CD:ien yhteydessä

(katso myös Croft *et al.*, *supra*) ja joka on tyypillisesti substituoimaton alkoksi, kuten C_1 - C_6 -alkoksi, tai aryylioksi kuten fenyyli-, bentsyyli-, tolyyli- tai asyylioksi, ja mikäli näillä substituentteilla on funktionaalisia ryhmiä ne ovat tarvittaessa suojattuina, ja jolloin ainakin yksi asemista 6, 3 ja/tai 2 sisältää hydroksiryhmän, mieluiten 6-hydroksiryhmän, W tarkoittaa ryhmää $-OC_2H_5$ tai $-CH_3$, m ja Y ovat kuten määriteltä edellä ja Z on reaktiivinen ryhmä, kuten Cl, Br, I, tosyylili, mesyyli tai epoksiryhmä, ja mahdollisesti suojaavan ryhmän/ryhmi-

5
10
15

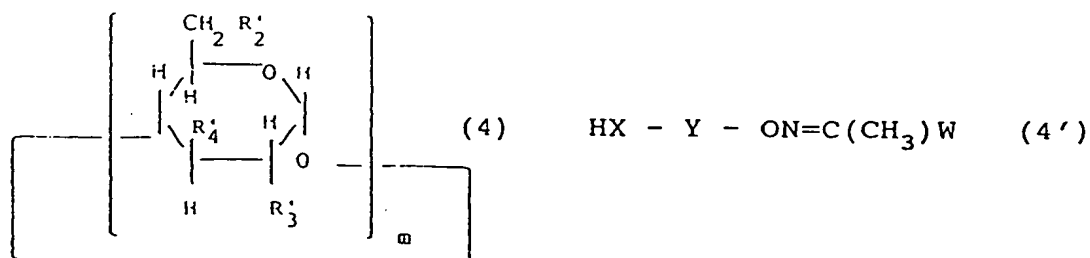
en poisto. Tässä tapauksessa saadaan kaavan 1 yhdiste, missä X on O. Kun W on OC_2H_5 yllä olevassa kaavassa, yhdiste (3) on suojattu 1-etoksietylideeniamino-oksijohdannaisena, ja kun W on CH_3 , asetonioksiimijohdannaisena.

Sopivia yhdisteitä (3') ovat esimerkiksi 4-(etoksietylideeniamino-oksi)bromobuteeni-2, etyyli-N-(ω -jodoalkyylioksi)asetimidaatti, 3-(etoksietylideeniamino-oksi)-2-bromopropionihappojen natriumsuola jne. Yhdisteitä (3')
20
käytetään alkalisisissa vesiliuoksissa, käyttäen esim. alkali- tai maa-alkalimetalleja tai niiden hydridejä, hydroksideja, oksideja, karbonaatteja ja vetykarbonaatteja, tai kvaternäärisiä ammoniumsuoloja, mono-, di- ja trialkylamiineja, joissa on alempia ($C_1 - C_4$) lineaarisia tai
25
haarautuneita alkyyliryhmiä, jotka ovat samoja tai erilaisia, alkalisisissa vesi-organen liuos -seoksissa (organen liuotin voi olla esimerkiksi alempi alkoholi (1-4 C), dioksaani, tetrahydrofuraani, glyymi, sellosolvi, dimetyylisulfoksidi, dimetyyliformamidi), tai nestemäisessä ammoniakissa lämpötiloissa, jotka ovat korotetuista (noin 100°C tai korkeampi) normaaleihin. Substituutioaste riippuu reaktio-olosuhteista ja tuotteissa voi olla joko
30
vain muutamia primaarisia hydroksyyliä substituoituina tai myös sekundaarisia hydroksiryhmiä voi olla mukana reaktiossa.

35

b) Kaavan (4) mukaisen aktivoidun CD-johdannaisen alky-

lointi kaavan (4') mukaisen, funktionaalisesti substituoidun hydroksyyliamiinin kanssa,



jonka amino-oksi-ryhmä on suojattu ja jossa R'₂, R'₃ ja R'₄ ovat hydroksi tai aktivoitu ryhmä kuten tosyyli, messyli, halogeeni, ester, epoksidi, jotka voivat olla sidottuja linkkeriryhmän välityksellä, kuten alkyleenin, ja jossa CD-johdannainen sisältää ainakin yhden sanotun aktivoitun ryhmän, ja jossa X, Y ja W ovat kuten on määriteltä edellä ja tämän jälkeen mahdollisesti suojaryhmän/ryhmien poisto. Tässä reaktiossa saadaan amino-oksi-CD-johdannaisia, missä X ei ole vain O vaan myös esimerkiksi rikki tai iminoryhmä.

15

20

Sopivia kaavan (4') mukaisia yhdisteitä ovat esimerkiksi etyyli-N-(ω-merkaptotokyylioksi)-asetimidaatti, etyyli-N-(ω-aminoalkyylioksi)asetimidaatti tai itse etyyli-N-hydroksiasetimidaatti.

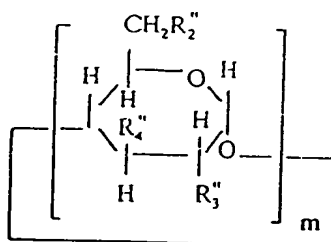
25

Erään suoritusmuodon mukaisesti yksi tai useampi sekundaarisista hydroksiryhmistä CD-johdannaisessa voi olla substituomaton tai substituoitu muillakin kuin mainituilla aktivoituilla ryhmillä, kuten niillä, joita on kuvattu edellä keksinnön mukaisten amino-oksi-CD:ien yhteydessä ja jotka tarvittaessa ovat suojatussa muodossa.

30

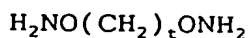
c) Modifioimalla funktionaalisesti substituoitu CD-johdannainen, jolla on kaava (5):

35



missä ainakin yksi ryhmistä R_2'' , R_3'' ja R_4'' tarkoittaa tioli-, amino-, karboksi-, jne. ryhmää mahdollisesti liitettyinä suoraan deoksi-CD-ytimeen (tioli-, amino-, jne. deoksi-CD-johdannaiset on kuvattu julkaisussa Croft et al., *supra*), tai alkyleenioksi- tai asyylioksi-, jotka sisältävät ainakin yhden tioli-, amino-, karboksi-, jne. ryhmän tai niiden johdannaisen, ja loput ryhmistä ovat hydroksiryhmiä tai ne ovat kuten on määritelty keksinnön mukaisten amino-oksi-CD:ien yhteydessä, tarvittaessa suojatussa muodossa, jolloin tyypillisiä ryhmiä ovat substituoidut alkoksi, aryylioksi tai asyylioksi, sopivan amino-oksisuojatun, funktionaalisesti substituoidun, edellä esitetyn kaavan (3') mukaisen hydroksyyliamiinin kanssa, tai

d) modifioimalla sellainen CD-johdannainen, jossa on yksi tai useampi keto- tai aldehydyryhmä 2-, 3- ja/tai 6-ase-massa mahdollisesti liittyneenä edelläkuvattujen linkkeiden välityksellä, kaavan 5' mukaisen ω, ω' -bis-amino-ok-sialkaanin kanssa



(5')

missä $t = 2-12$ ja missä yksi metyleeniryhmistä voi olla korvattu happi- tai rikkiatomilla tai $-\text{NH}-$ tai $-\text{S}-\text{S}-$ ryhmillä, ja mahdollisesti poistamalla suojaryhmä.

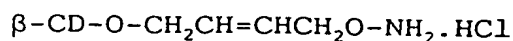
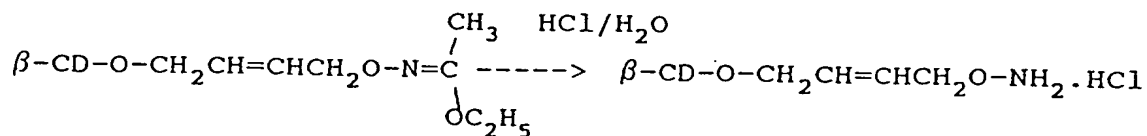
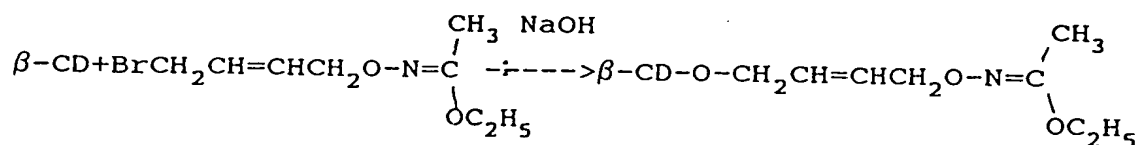
Ylläkuvattujen reaktioiden lähtö-CD:t ovat kaikki tunnettuja kirjallisuudesta.

Amino-oksi-ryhmille soveltuvan suojaavan ryhmän valinta on tärkeä, jotta voidaan menestyksekkäästi valmistaa kaavan 1 yhdisteitä. Käytimme suojaavana ryhmänä etyyli-N-hydroksiasetimidaattifragmenttia tai vaihtoehtoisesti asetonioksiimia. Näin suojatut johdannaiset ovat pysyviä laajalla alueella erilaisia reaktio-olosuhteita ja muutetaan vastaaviksi O-substituoiduiksi hydroksyyliamiineiksi happokäsittelyllä. Etoksietylidenisuojaus tapauksessa suojaava ryhmä poistetaan 10-60 minuutissa huoneen lämpötilassa laimennetulla vahvalla hapolla, kuten hydrohalidilla, rikki-, fosfori-, typpi-, para-tolueenisulfonihapolla jne. Sen sijaan asetonioksiimisuojaus poisto vaatii muutaman tunnin keittämistä esim. 20% p/t kloorivetyhapon kanssa.

Keksintöä kuvataan seuraavassa esimerkein, jotka eivät kuitenkaan ole tarkoitettu rajoittamaan keksinnön piiriä.

Esimerkki I

I. 4-amino-oksi-2-butenyyli-β-syklodekstriini hydrokloridi (I)



1. 3,1 g (14 mmoolia) 1-etoksietylideniamino-oksi-4-bromo-buteeni-2:a (Khomutov A.R. ja Khomutov R.M. (1986) Bioorgan.Khim., Russ., v.12, No. 12, ss. 1662-1674) li-

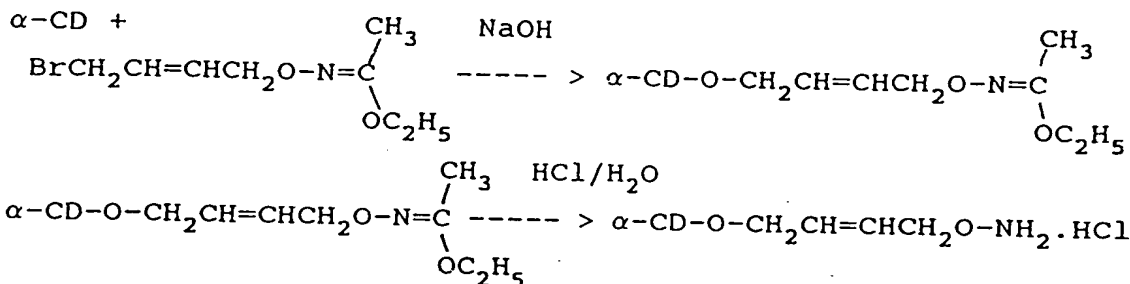
sättiin liuokseen, jossa oli 2,26 g (2 mmoolia) β -syklodekstriiniä 18,7 ml:ssa vettä ja 1,3 ml:ssa 10 M NaOH. Seosta kuumennettiin typpi-ilmakehässä kiehuvalle vesihauteella voimakkaasti sekoittaen kunnes pH muuttui neutraaliksi (tavallisesti 60-90 minuuttia). Jäähdytettäessä erottui öljymäinen aine. Tuote pestiin kylmällä vedellä ja liuotettiin 50 ml:aan i-propanolia ja siihen lisättiin 4 ml 5 M HCl. Inkuboitiin 30 minuuttia 20°C:ssa. Neste dekantoitiin ja jäännöksessä oleva öljy kiteytettiin absoluuttisella i-propanolilla. Sakka suodatettiin ja pestiin absoluuttisella i-propanolilla ja kuivattiin P_2O_5/KOH :n päällä vakuumissa. Saatiin 2,80 g (90% saanto) yhdistettä (I). Amino-oksiryhmien määrä analysoitiin (Korpela, T.K. ja Mäkelä M.J. (1981) Anal.Biochem. v.110, No.2, ss. 251-258) ja se oli 2,8 mmoolia/g. Alhainen määrä viittaa siihen, että vain primaariset hydroksyyli-ryhmät olivat reagoineet. NMR (Jeol-400; DMSO- d_6):

2. 7,7 g (35 mmoolia) 1-etoksietylideniamino-oksi-4-bromobuteeni-2:a lisättiin liuokseen, jossa oli 5,6 g (5 mmoolia) β -syklodekstriiniä seoksessa, jossa oli 70 ml vettä ja 3,4 ml 10 M NaOH ja sekoitettiin magneettisekoittimella 20°C:ssa. Kahden päivän kuluttua lisättiin 10 ml i-propanolia ja sekoitusta jatkettiin 20°C:ssa kunnes pH muuttui neutraaliksi (tavallisesti 5-8 päivää). Liuos haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jäännösöljy pestiin kylmällä vedellä ja liuotettiin 50 ml:aan i-propanolia, jonka jälkeen lisättiin 10 ml 5,0 M HCl. Inkuboinnin jälkeen (30 minuuttia, 20°C) neste dekantoitiin ja jäännöksenä oleva öljy kiteytettiin absoluuttisella i-propanolilla. Sakka suodatettiin ja pestiin absoluuttisella i-propanolilla ja kuivattiin P_2O_5/KOH :n päällä vakuumissa. Saatiin 3,56 g (50% saanto) yhdistettä (I). Amino-oksiryhmien määrä määritettynä kuten edellä oli 2,26 mmoolia/g. NMR-tulokset identtiset esimerkki I.1:lle.

Esimerkki II

4-Amino-oksi-2-butenyyli- α -syklodekstriini hydrokloridi
(II)

5



10

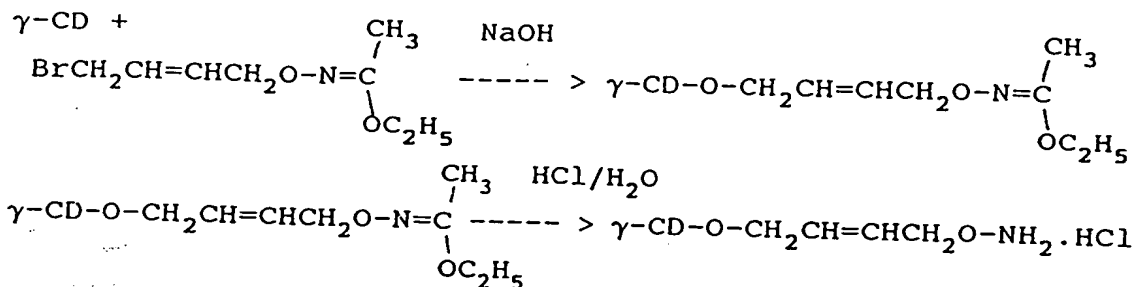
15

20

25

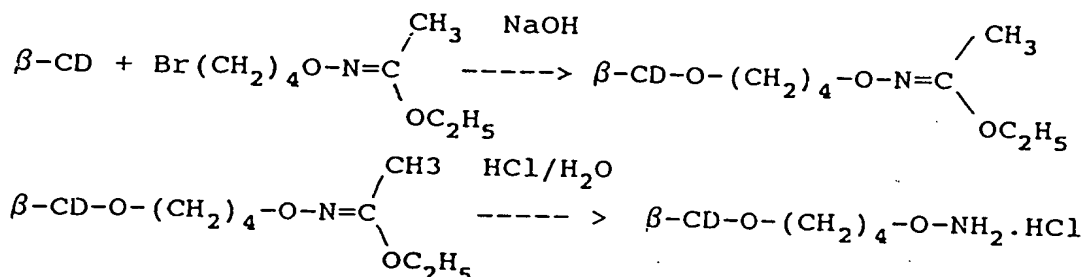
2,8 g (12 mmoolia) 1-etoksietylideniamino-oksi-4-bromobuteeni-2:a lisättiin liuokseen, jossa oli 1,96 g (2 mmoolia) α -syklodekstriiniä (Sigma) 18,9 ml:ssa vettä ja 1,1 ml:ssa 10 M NaOH. Seosta kuumennettiin typpi-ilmakäyssä kiehuvalla vesihauteella voimakkaasti sekoittaen, kunnes pH muuttui neutraaliksi (tavallisesti 60-90 minuuttia). Jäähdytettäessä erottuva öljy pestiin kylmällä vedellä ja liuotettiin 50 ml:aan i-propanolia, jonka jälkeen lisättiin 4 ml 5,0 M HCl. Inkuboinnin (30 minuuttia, 37°C) jälkeen neste dekantoitui ja jäännösöljy kiteytettiin i-propanolilla. Sakka suodatettiin, pestiin absoluuttisella i-propanolilla ja kuivatettiin $\text{P}_2\text{O}_5/\text{KOH}$:n päällä vakuumissa, jolloin saatiin 2,21 g (69% saanto) yhdistettä II. Amino-oksiryhmiä määrä määritettynä kuten edellä oli 3,25 mmoolia/g. NMR (Jeol-400, DMSO- d_6):

Esimerkki III

4-Amino-oksi-2-butenyyli-γ-syklodekstriini hydrokloridi
(III)

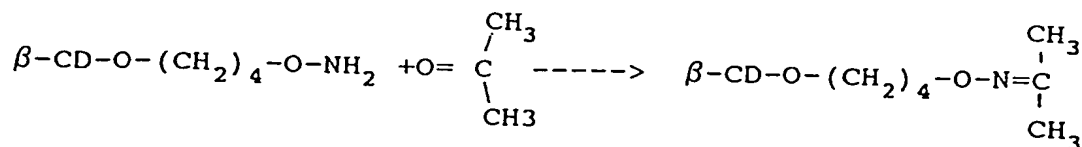
3,54 g (16 mmoolia) 1-etoksietylideeniamino-oksi-4-bromobuteeni-2:a lisättiin liuokseen, jossa oli 2,6 g (2 mmoolia) γ-syklodekstriiniä (Fluka) 18,5 ml:ssa vettä ja 1,5 ml:ssa 10 M NaOH, ja seosta kuumennettiin typpi-ilma-kehässä kiehuvalle vesihauteelle voimakkaasti sekoittaen kunnes pH muuttui neutraaliksi (tavallisesti 60-90 minuuttia). Jäähdytettäessä erottuva öljy pestiin kylmällä vedellä ja liuotettiin 50 ml:aan i-propanolia, jonka jälkeen lisättiin 4 ml 5,0 M HCl. Inkubaation (30 minuuttia, 20°C) jälkeen neste dekantoiitiin ja jäännöksenä oleva öljy kiteytettiin i-propanolilla. Sakka suodatettiin ja pestiin abs. i-propanolilla ja kuivattiin P₂O₅/KOH:n päällä vakuuissa. Saatiin 3,76 g (95% saanto) yhdistettä III. Amino-oksi-ryhmien määräksi määritettynä kuten edellä saatiin 2,86 mmoolia/g. NMR (Jeol-400, DMSO-d₆):

Esimerkki IV

4-Amino-oksibutyryli- β -syklodekstriini hydrokloridi (IV)

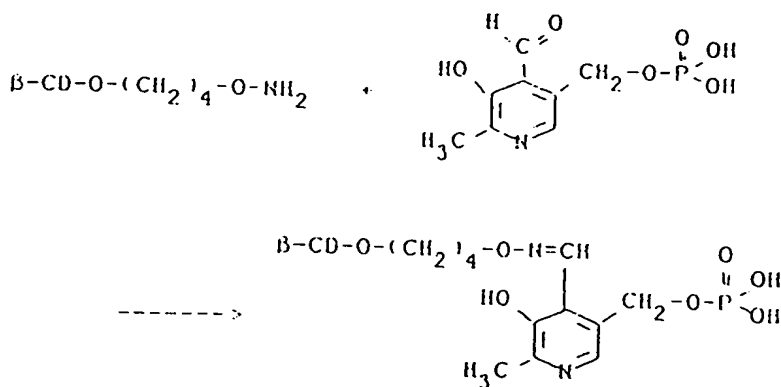
3,1 g (14 mmoolia) 1-etoksietylideeniamino-oksibutyryli-bromidia (Nedospasov A.A. ja Khomutov R.M. (1976) Izv. AN SSSR Ser. Khim. (venäjänkielinen), No.9, ss. 2113-2115) lisättiin liuokseen, jossa oli 2,26 g (2 mmoolia) β -syklodekstriiniä seoksessa, jossa oli 18,7 ml vettä, 0,21 g (1,4 mmoolia) NaI ja 1,3 ml 10 M NaOH. Seosta kuumennettiin voimakkaasti sekoittaen typpi-ilmakehässä kiehuvalle vesihauteelle kunnes pH muuttui neutraaliksi (12-18 tuntia). Jäähdytettäessä erottuva öljy pestiin kylmällä vedellä ja liuotettiin 50 ml:aan i-propanolia. Tähän liuokseen lisättiin 4 ml 5 M HCl:a, inkuboitiin 30 minuuttia 20°C:ssa, liuos dekantoitiin ja jäännösöljy kiteytettiin abs. i-propanolilla. Sakka suodatettiin ja pestiin abs. i-propanolilla sekä kuivattiin $\text{P}_2\text{O}_5/\text{KOH}$:n päällä vakuumis-
sa. Saatiin 1,66 g (58% saanto) yhdistettä IV. Amino-oksi-
siryhmien määrä määritettynä kuten edellä oli 2,20 mmoolia/g. NMR (Jeol-400, DMSO- d_6): 10,99 (m, $\text{H}_2\text{N}-\text{O}-$), 4,84 (m, C_1-H), 4,02 (m, $\text{H}_2\text{NO}-\text{CH}_2-$), 3,76-3,38 (mm, C_3-H , C_6-H , C_5-H , C_2-H , C_4-H), 1,62 (m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$). NMR (Jeol-400, D_2O): 4,92 (m, C_1-H), 3,95 (m, $\text{H}_2\text{NO}-\text{CH}_2-$), 3,71-3,45 (mm, C_3-H , C_6-H , C_5-H , C_2-H , C_4-H), 1,59 (m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$).

Esimerkki V

4-Amino-oksibutyyli- β -syklodekstriinin asetoksiimi (V)

Liukseen, jossa oli 1,5 g yhdistettä (IV) 15 ml:ssa H₂O-asetoniseosta (1:1 til/til) lisättiin laimennettua ammoniakin vesiliuosta niin että saatiin liuoksen pH:ksi 5-6. Tämän jälkeen reaktioseosta inkuboitiin 2 tuntia 20°C:ssa. Kuivaksi haihdutettu jäännös käsiteltiin vedellä. Puoli-kiinteä tuote erotettiin ja kiteytettiin kahdesti vedestä. Sakka suodatettiin sekä kuivattiin P₂O₅/KOH:n päällä vakuumissa. Saatiin 1,1 g (7% saanto) yhdistettä (V). NMR (Jeol-400, DMSO-d₆): 4,83 (m, C₁-H), 3,92 (m, =NO-CH₂-), 3,75-3,22 (m, C₃-H, C₆-H, C₅-H, C₂-H, C₄-H), 1,77 (m, (CH₃)₂C=), 1,59 (m, -CH₂-CH₂-).

Esimerkki VI

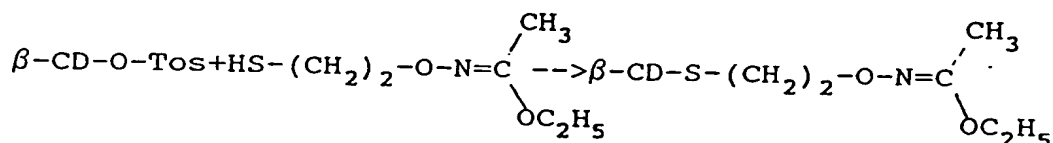
4-Amino-oksibutyyli- β -syklodekstriinin pyridoksaali-5'-fosfaattioksiimi (VI)

Liukseen, jossa oli 10,6 mg pyridoksaali-5'-fosfaattia

(Merck) 1,24 ml:ssa 0,1 N NaOD D₂O:ssa, lisättiin 20 mg yhdistettä (IV) ja reaktioseosta inkuboitiin 2 tuntia 20°C:ssa. Saatiin yhdistettä (VI) lähes kvantitatiivisella saannolla. NMR (Jeol-400, D₂O): 8,39 (m, H-C=N-O-), 7,70 (m, α-H), 4,85 (m, C₁-H), 4,74 (m, -CH₂-O-P-), 4,33 (m, H₂NO-CH₂-), 3,72-3,32 (m, C₃-H, C₆-H, C₅-H, C₂-H, C₄-H), 2,58 (m, α-CH₃), 1,58 (m, -CH₂-CH₂-).

Esimerkki VII

Mono-6-(2-etoksietylideeniamino-oksietyyli)tio-6-deoksi-β-cyclodextrin (VII)

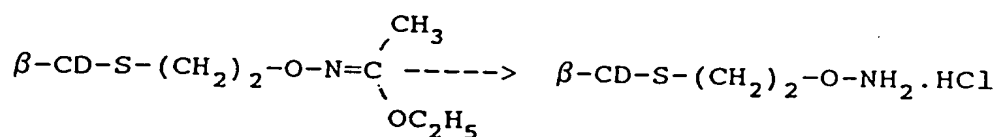


Liuokseen, jossa oli 0,74 g (4,5 mmoolia) 2-etoksietyli-deeniamino-oksietyylimerkaptaania (Khomutov A.R. ja Khomutov R.M. (1986) Bioorg.Khim.(Russ) v.12, No 12, ss. 1662-1674) 2,0 ml:ssa abs. MeOH, lisättiin 2,22 ml 2 M MeONa/MeOH. Liuos haihdutettiin vakuuissa kuiviin ja jäännös liuotettiin seokseen, jossa oli 9,5 ml abs. DMSO ja 0.5 ml MeOH, jonka jälkeen seos lisättiin liuokseen, jossa oli 1,95 g (1,5 mmoolia) mono-6-O-tosyyli-β-syklo-dekstriiniä (Matsui Y. ja Okimoto A. (1978) Bull. Chem. Soc. (Japan) v. 51, No.10, ss.3030-3034) 15 ml:ssa abs. DMSO:a. Seoksen annettiin reagoida 8 h 20°C:ssa, jonka jälkeen lisättiin 1,2 ml 2 M AcOH DMSO:ssa ja liuos haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Jäljellejäävä öljy muuttui kiinteäksi vedellä käsiteltäessä. Sakka suodatettiin, pestiin kylmällä vedellä, uudelleenkiteytettiin kahdesti vedestä ja kuivattiin vakuuissa P₂O₅/KOH:n päällä. Saatiin 1,3 g (saanto 67%) yhdistettä VII. NMR (Jeol-400, DMSO-d₆): 4,86 (m, C₁-H), 3,97 (q, CH₃-CH₂-O-), 3,94 (t, =NO-CH₂-), 3,79-3,33 (mm, C₃-H, C₆-H, C₅-H, C₂-H,

C₄-H), 2,79 (m, -CH₂-CH₂-S-), 1,87 (s, CH₃-), 1,23 (t, CH₃-CH₂-O-).

Esimerkki VIII

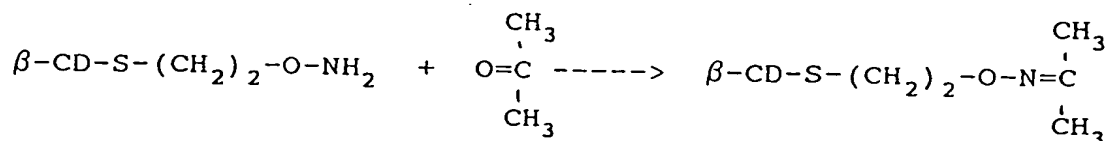
Mono-6-(2-amino-oksietyyli)tio-6-deoksi-β-syklodekstriini
hydrokloridi (VIII)



Yhdistettä VII (1,25 g, 1,0 mmoolia) suspendoitiin 20 ml:aan 1 M HCl:a . Lämmitys 50°C:een antoi kirkkaan liuoksen, joka haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Jäännöksenä saatava öljy kiinteytyi käsiteltäessä abs. i-propanolilla. Sakka suodatettiin, pestiin abs. i-propanolilla ja kuivattiin P₂O₅/KOH:n päällä vakuuissa, saatiin 0,80 g (65% saanto) yhdistettä (VIII). Amino-oksiyhmien määrä määritettynä kuten edellä oli 0,88 mmoolia/g. NMR (Jeol-400, DMSO-d₆): 4,85 (m, C₁-H), 4,12 (t, H₂NO-CH₂-), 3,82-3,33 (mm, C₃-H, C₆-H, C₅-H, C₂-H, C₄-H), 2,86 (m, -CH₂-CH₂-S-).

Esimerkki IX

Mono-6-(2-amino-oksietyyli)tio-6-deoksi-β-syklodekstriini
nin asetoksiimi (IX)

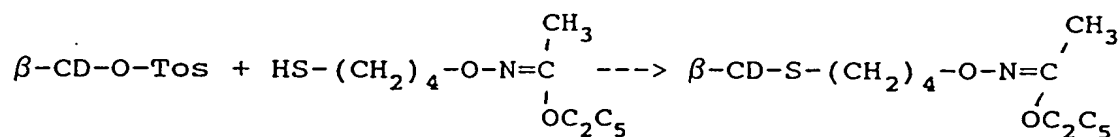


Liuokseen, jossa oli 0,62 g (0,5 mmoolia) yhdistettä (VIII) 8,0 ml:ssa H₂O-asetoni seosta (1:1, til/til), li-

sättiin laimennettua ammoniakkin vesiliuosta niin että saatiin pH 5-6 ja reaktioseosta inkuboitiin 2 h 20°C:ssa. Haihdutettiin kuiviin tyhjässä, ja jäännös kiteytettiin kahdesti vedestä. Sakka suodatettiin ja kuivattiin vakuu-
 missa P₂O₅/KOH:n päällä. Saatiin 0,5 g (80% saanto) yhdistettä IX. NMR (Jeol-400, DMSO-d₆): 4,85 (m, C₁-H, 4,04 (t, =NO-CH₂-), 3,79-3,36 (mm, C₃-H, C₆-H, C₅-H, C₂-H, C₄-H), 2,77 (m, -CH₂-CH₂-S-), 1,80 (d, CH₃-).

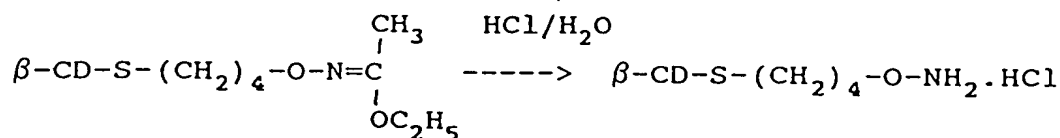
Esimerkki X

Mono-6-(4-etoksietylideeniamino-oksibutyyli)tio-6-deoksi-β-syklodekstriini (X)



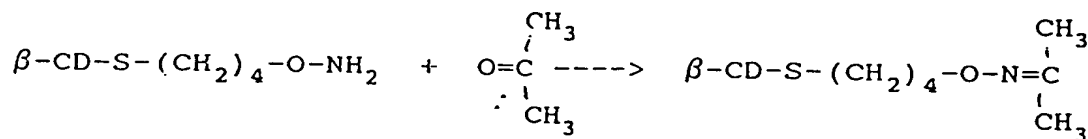
Mono-6-(4-etoksietylideeniamino-oksibutyyli)tio-6-deoksi-β-syklodekstriini saatiin kuten on kuvattu yhdisteelle (VII) lähtien 1,95 g:sta (1,5 mmoolia) mono-6-O-tosyyli-β-syklodekstriiniä ja 0,85 g:sta (4,5 mmoolia) 4-etoksietylideeniamino-oksietyylimerkaptania (Nedospasov A.A. ja Khomutov R.M. (1976) Izv. AN SSSR Ser Khim. (venäjänkielinen), No. 9, ss. 2113-2115), jolloin saatiin 1,56 g (80% saanto) yhdistettä X. NMR (Jeol-400, DMSO-d₆): 4,84 (m, C₁-H), 3,95 (q, CH₃-CH₂-O-), 3,80 (t, =NO-CH₂-), 3,75-3,31 (mm, C₃-H, C₆-H, C₅-H, C₂-H, C₄-H), 2,68 (m, -CH₂-CH₂-S-), 1,87 (d, CH₃-), 1,56 (m, -CH₂-CH₂-), 1,23 (t, CH₃-CH₂-O-).

Esimerkki XI

Mono-6-(4-amino-oksibutyyli)tio-6-deoksi-β-syklodekstrii-
nin hydrokloridi (XI)

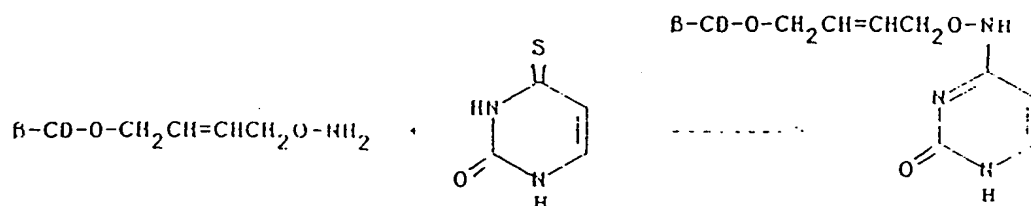
Mono-6-(4-amino-oksibutyyli)tio-6-deoksi-β-syklodekstrii-
nin hydrokloridi saatiin kuten on kuvattu edellä yhdis-
teelle (VIII) lähtien 1,3 g:sta (1,0 mmoolia) yhdistettä
X ja saatiin 1,0 g (75% saanto) yhdistettä (XI). NMR
(Jeol-400, DMSO-d₆): 10,85 (m, H₂NO-), 4,83 (m, C₁-H),
3,99 (m, H₂NO-CH₂-), 3,63-3,31 (mm, C₃-H, C₅-H, C₅-H, C₂-H,
C₄-H), 1,59 (m, -CH₂-CH₂-).

Esimerkki XII

Mono-6-(2-amino-oksibutyyli)tio-6-deoksi-β-syklodekstrii-
nin asetoksiimi (XII)

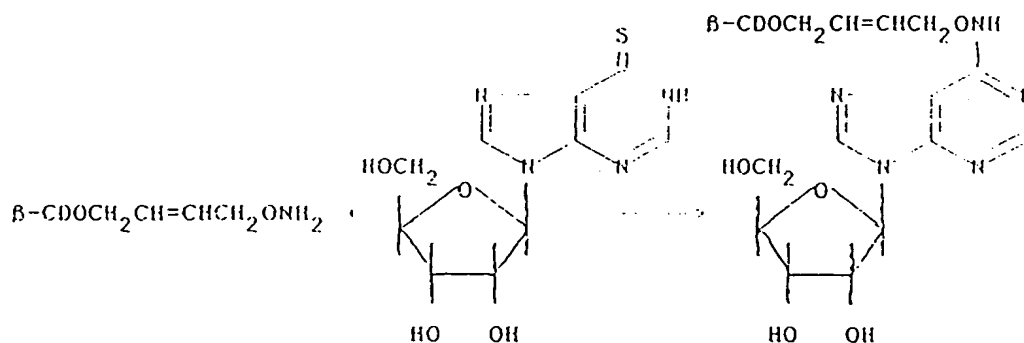
Mono-6-(2-amino-oksibutyyli)tio-6-deoksi-β-syklodekstrii-
nin asetoksiimi saatiin kuten on kuvattu yhdisteelle
IX lähtien 0,7 g:sta yhdistettä XI ja saatiin 0,55 g (78%
saanto) yhdistettä XII. NMR (Jeol-400, DMSO-d₆): 4,82 (m,
C₁-H), 3,89 (t, =NO-CH₂-), 3,61-3,32 (mm, C₃-H, C₆-H, C₅-H,
C₂-H, C₄-H), 2,92 (m, -CH₂-CH₂-S-), 1,78 (d, CH₃-), 1,52
(m, -CH₂-CH₂-).

Esimerkki XIII

Yhdisteen I reaktio 4-tiourasiilin kanssa

4-tiourasiilin (Lachema, Brno, Tsekkoslovakia) 1 mM vesiliuosta inkuboitiin 20°C:ssa 0,1 M 4-amino-oksi-2-butenyyli- β -CD:n (I) liuoksen kanssa neutraalissa pH:ssa. UV-spektrejä mitattiin tietyin aikaväleihin käyttäen 1 mm:n optista kulkupituutta (kuva 1a). Tätä reaktiota verrattiin 4-tiourasiilin reaktioon 1-amino-oksibutaanin kanssa samoissa reaktio-olosuhteissa (kuva 1 b). Tulokset osoittavat merkittävästi suurempaa reaktionopeutta amino-oksi-2-butenyyli- β -CD:n kanssa.

Esimerkki XIV

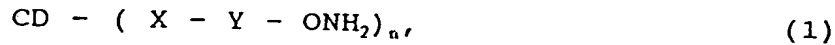
Yhdisteen I reaktio 6-merkaptopuriiniribosidin kanssa

6-Merkaptopuriiniribosidin (Sigma Chem. Co. USA) 1 mM vesiliuosta inkuboitiin 20°C:ssa 0,1 M 4-amino-oksi-2-butenyyli- β -CD:n (I) kanssa. UV-spektrejä mitattiin tietyin aikaväleihin kyveteissä optisen kulkupituuden ollessa 1 mm (kuva 2 a). Samanlainen reaktio 1-amino-oksibutaanin kanssa (kuva 2b) osoitti, että CD-johdannaisella on huomattavasti suurempi reaktionopeus.

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Kaavan 1 mukaiset amino-oksi-syklodekstriinin johdannaiset

5



missä CD on mono- tai polydeoksi α -, β - tai γ -syklodekstriini, jossa on amino-oksifunktion sisältävä ryhmä (X-Y-ONH₂) 6-, 3- ja/tai 2 asemassa ja joka voi mahdollisesti sisältää myös muita kuin (X-Y-ONH₂)-substituentin 6-, 3- ja/tai 2-asemassa, ja missä Y on yhdistävä ryhmä (linkkeri) amino-oksi-ryhmän ja mono- tai polydeoksi-CD-ryhmän välillä,

15 X on funktionaalinen ryhmä tai atomi, joka tarvitaan sitomaan linkkeri Y ja deoksi-CD-ryhmä, tai Y on suora sidos kun X on suora sidos,

ja n on ≥ 1 mutta ≤ 24 , 21 ja 18 α -, β - tai vastaavasti γ -syklodekstriinille, samoin kuin niiden suojatun amino-oksi-ryhmän sisältävät johdannaiset, erityisesti etoksi-etylidenisuojatut amino-oksi- ja asetonioksiimijohdannaiset.

25 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen johdannainen, tunnettu siitä, että Y ja X ovat molemmat suoria sidoksia.

30 3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen johdannainen, tunnettu siitä, että yksi tai useampi primäärisistä hydroksiryhmistä α -, β - tai γ -CD:n 6-asemassa on substituoitu fragmentilla X-Y-ONH₂, missä X ja Y merkitsevät samaa kuin patenttivaatimuksessa 1.

35 4. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 tai 3 mukainen johdannainen, tunnettu siitä, että Y on lineaarinen tai haarautunut alkyleeni, alkenyleeni, jossa on yksi tai useampi kaksoissidos joko isoloituna tai konjugoituna, alkynyleeni, jossa on yksi tai useampi kolmoissidos, joka

5 voi olla isoiloitu tai konjugoitu, tai aryleeni- tai aryl-alkyleenifragmentti, missä aryyli voi olla substituoitu tai substituoimaton, jolloin alkyleeni-, alkenyleeni- ja alkynyleenifragmentit voivat olla lineaarisia tai haarau-
 10 tuneita ja edullisesti sisältävät 2-12 C-atomia ketjussa, ja yksi tai useampi ketjun jäsenistä (metyleeniryhmistä) voi olla korvattu ryhmällä -NH-, =N-O-, -O-, -S-, -S-S-, -C(O)NH-, -C(O)O-, -OP(O)(OH)O-, -S(O)-, -SO₂-, -CHR-, missä R on mieluiten alkyyli, aryyli, -OR', -NH₂, -NHR',
 15 -NR'₂, -OH, -COOH, tai -ONH₂-ryhmä ja missä R' on alkyyli, aryyli tai asyyli.

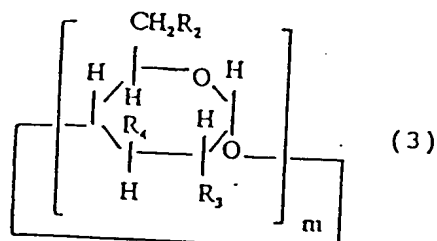
5. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1, 3 tai 4 mukainen johdannainen, tunnettu siitä, että X on -O-, -S-, -NH-,
 15 -NR"-, -OCO-, -NH-O-, =NO-, -NHC(O)-, -OP(O)(OH), -R"C=NO-, missä R" on lineaarinen tai haarautunut alempi alkyyli.

20 6. Patenttivaatimusten 4 tai 5 mukainen johdannainen, tunnettu siitä, että Y on alkyleeni sisältäen 2-12 C-atomia, jolloin yksi tai useampi ketjun jäsenistä voi olla korvattu -NH-, =NH-, -O-, -S-, -C(O)NH-, -C(O)O, tai CHR₁-ryhmillä, missä R₁ on metyyli, etyyli tai propyyli ja X on
 25 -O-, -S-, -NH-, -OC(O)- tai -NH-C(O)-.

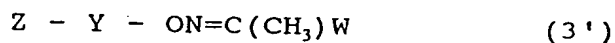
7. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1-6 mukainen johdannainen, tunnettu siitä, että yksi tai useampi hydroksiryhmistä 6-, 3- ja/tai 2-asemassa on substituoitu esim. H₂N-, HS-, -COOH-, alkoksi-, kuten C₁-C₆-alkoksi-, aryylioksi-, missä aryyli on edullisesti fenyyli, bentsyyli tai tolyyli, tai asyylioksi-ryhmillä, asyylin ollessa edullisesti peräisin C₁-C₆-karboksyyli- tai bentsoehaposta, ja missä alkyyli-, aryyli-, ja asyylioksi voivat sisältää lisäksi funktionaalisia ryhmiä kuten H₂N-, HS-,
 30 -COOH, jne. rakenteessaan, kuten sivuketjussa tai aromaattisessa renkaassa.
 35

8. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 tai 3 mukaisen kaavan 1 yhdisteen valmistamiseksi, missä X on O, tunnettu siitä, että

a) kaavan (3) mukainen α -, β - tai γ -CD

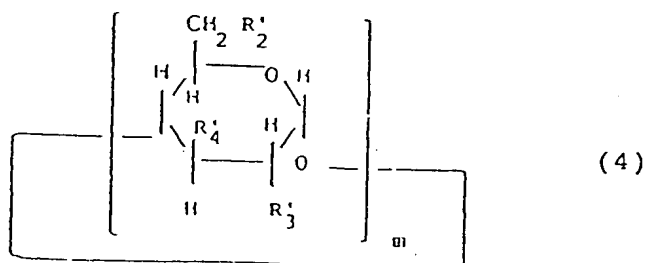


missä R_2 , R_3 , ja R_4 ovat toisistaan riippumatta hydroksyyli-ryhmiä tai patenttivaatimuksessa 7 määriteltäjä substituentteja kuten substituoimaton alkoksi, kuten C_1 - C_6 -alkoksi, tai aryylioksi kuten fenyyli-, bentsyyli-, tolyyli- tai asyylioksi, joissa substituentteissa funktionaaliset ryhmät, silloin kun niitä esiintyy, ovat tarvittaessa suojattuina, jolloin ainakin yksi asemista 6, 3 ja/tai 2 sisältää hydroksiryhmän, edullisesti 6-hydroksiryhmän, alkyloidaan kaavan (3') mukaisen yhdisteen kanssa:

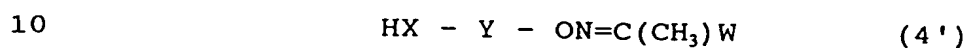


missä W tarkoittaa ryhmää $-\text{OC}_2\text{H}_5$ tai $-\text{CH}_3$, m ja Y ovat kuten on määriteltä patenttivaatimuksissa 1 tai 3, ja Z on reaktiivinen ryhmä, edullisesti Cl, Br, I, tosylyli, messylyli tai epoksiryhmä, ja mahdollisesti poistetaan suojar ryhmä(t), tai

b) alkyloidaan kaavan (4) mukainen CD-johdannainen

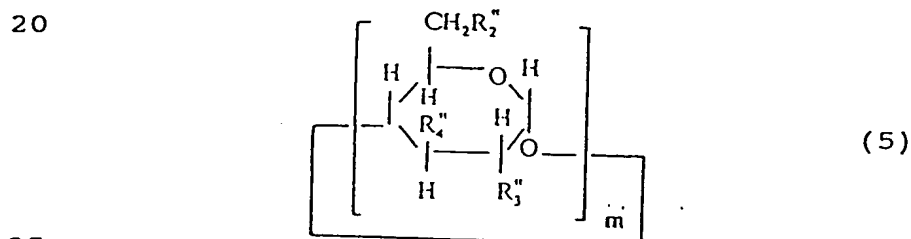


missä R'_2 , R'_3 , R'_4 ovat hydroksi tai aktivoitu ryhmä kuten tosyyli, mesyyli, halogeeni, ester, epoksidi, erityisesti tosyyli tai halogeeni, mahdollisesti sitoutuneena linkkeriryhmän, kuten alkyleenin, välityksellä, tai substituentti kuten on määritelty patenttivaatimuksessa 7, tarvittaessa suojatussa muodossa, jolloin CD-johdannainen sisältää ainakin yhden sanotuista aktivoituista ryhmistä, kaavan (4') mukaisen yhdisteen kanssa



missä X ja Y on määritelty kuten patenttivaatimuksessa 1, tai vastaavasti 4 ja 3, ja edullisesti X on S tai HN-fragmentti ja Y:llä on patenttivaatimuksessa 6 esitetty merkitys, ja W on määritelty kuten edellä, ja mahdollisesti poistetaan suojaryhmä(t), tai

c) kaavan (5) mukainen CD-johdannainen



missä ainakin yksi ryhmistä R''_2 , R''_3 , ja R''_4 tarkoittaa tioli-, amino-, karboksi- jne. ryhmää mahdollisesti liittyneenä suoraan deoksi-CD-renkaaseen, tai alkyleenioksi- tai asyylioksi-ryhmiä, jotka sisältävät ainakin yhden tioli-, amino-, karboksi-, jne. ryhmän tai niiden johdannaisen ja jäljelle jäävät ryhmät ovat hydroksiryhmiä tai niillä on substituentteille patenttivaatimuksessa 7 annettu merkitys, tarvittaessa suojatussa muodossa, tyypillisiä ovat substituoimaton alkoksi, aryylioksi tai asyylioksi, modifioidaan sopivan amino-oksisuojatun, kaavan (3') mukaisen funktionaalisesti substituoitun hydroksyy-

liamiinin kanssa, jonka jälkeen mahdollisesti poistetaan suojaava(t) ryhmä(t), tai

- 5 d) kaavan (5) CD-johdannainen, joka sisältää yhden tai useamman keto- tai aldehydiryhmän mahdollisesti liittyneenä linkkeriryhmän välityksellä, saatetaan reagoimaan kaavan (5') mukaisten ω, ω' -bisamino-oksiaalkaanien kanssa:



(5')

10

missä t on 2-12 ja missä yksi metyleeniryhmistä voi olla substituoitu happi- tai rikkiatomilla, tai -NH- tai -S-S-ryhmillä, ja mahdollisesti poistetaan suojaryhmä.

- 15 9. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1-7 mukaisen CD-johdannaisen käyttö oksiimien valmistamiseksi ketonien tai aldehydien kanssa, amino-oksi-CD:n nukleotidi- ja nukleosidipyrimidiini- tai -purimidiinijohdannaisten valmistamiseksi tai CD-inkluusiokompleksien valmistamiseksi vierasmolekyylin kanssa.
- 20

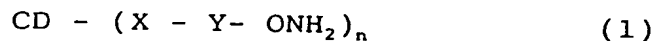
10. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1-7 mukaisen amino-oksi-CD:n oksiimi synteettisten tai luonnossa esiintyvien aldehydien tai ketonien kanssa.

25

11. Amino-oksi-CD:n nukleotidi- ja nukleosidipyrimidiinien ja -puriinien johdannaiset, missä amino-oksiryhmä on liittyneenä heterosykliseen renkaaseen edullisimmin pyrimidiinin C-4:n ja puriinin C-6:n välityksellä, ja missä pyrimidiini ja puriini edullisimmin ovat sytosiini tai adeniini sellaisenaan tai vastaavina johdannaisinaan.
- 30

(57) Tiivistelmä

Keksintö koskee uusia amino-oksisyklodekstriinijohdannaisia, joilla on kaava



missä

CD on mono- tai polydeoksi α -, β - tai γ -syklodekstriini, jonka 6-, 3- ja/tai 2-asemassa on amino-oksiyhmän sisältävä ryhmä ja joka mahdollisesti sisältää myös muita substituentteja kuin ryhmän (X-Y-ONH₂),

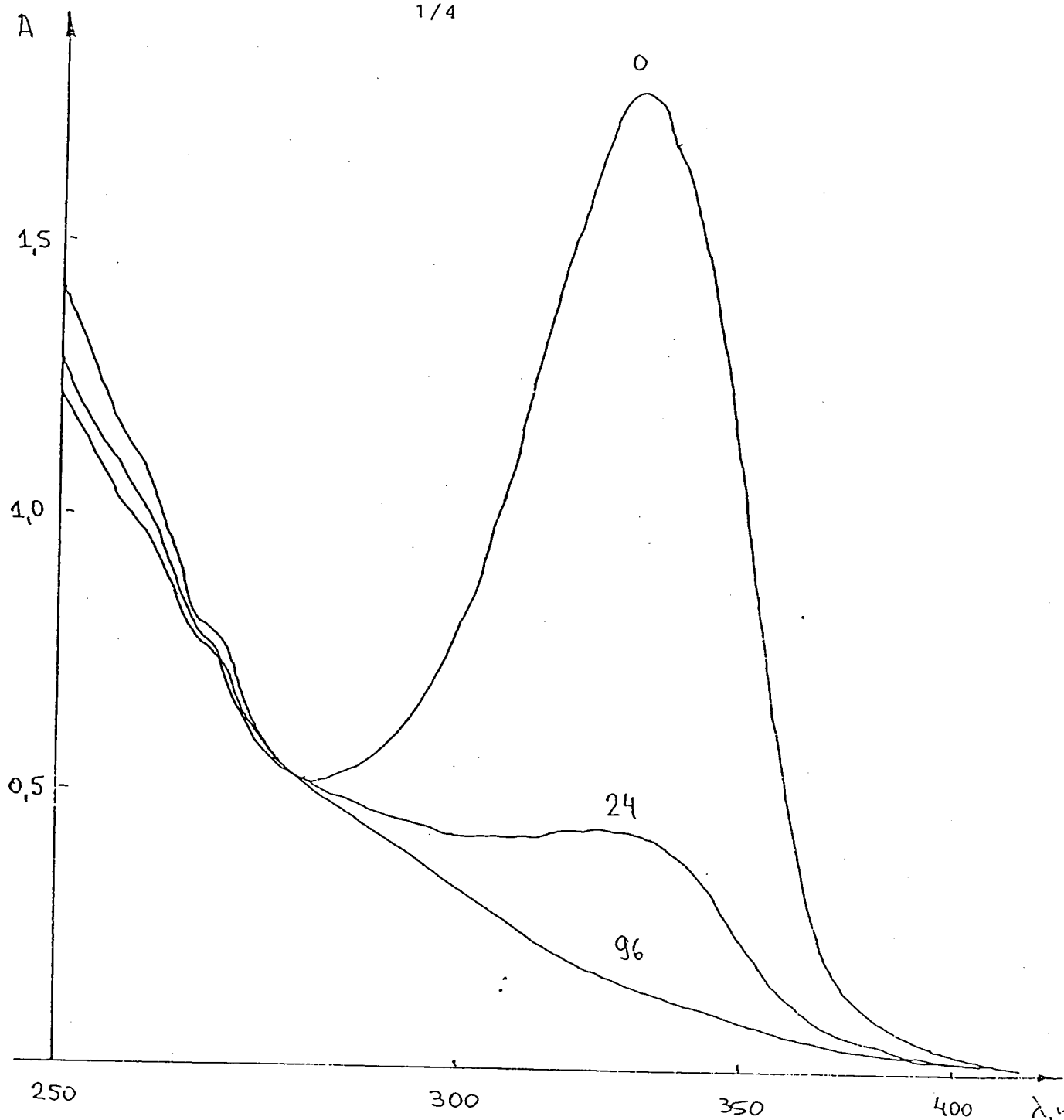
Y on yhdistävä ryhmä amino-oksiyhmän ja mono- tai polydeoksi-CD-ryhmän välillä,

X on funktionaalinen ryhmä tai atomi, joka tarvitaan yhdistämään linkkeri Y ja deoksi-CD-ryhmä, tai Y on suora sidos kun X on suora sidos,

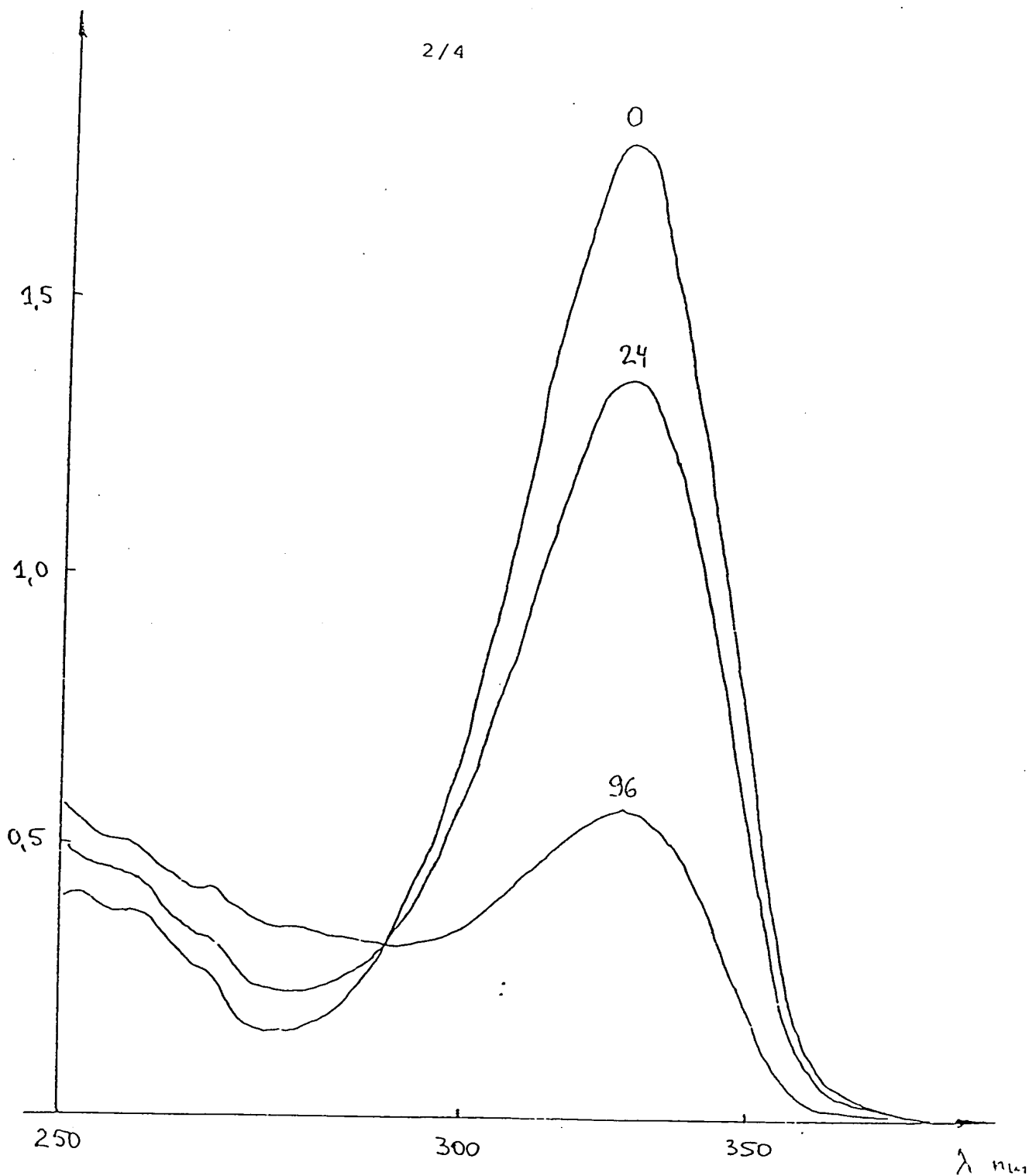
ja n on ≥ 1 , mutta ≤ 24 , 21 ja 18 α -, β - ja vastaavasti γ -syklodekstriinille,

niiden suojattuja amino-oksiyohdannaisia, samoin kuin menetelmiä niiden valmistamiseksi ja käyttämiseksi.

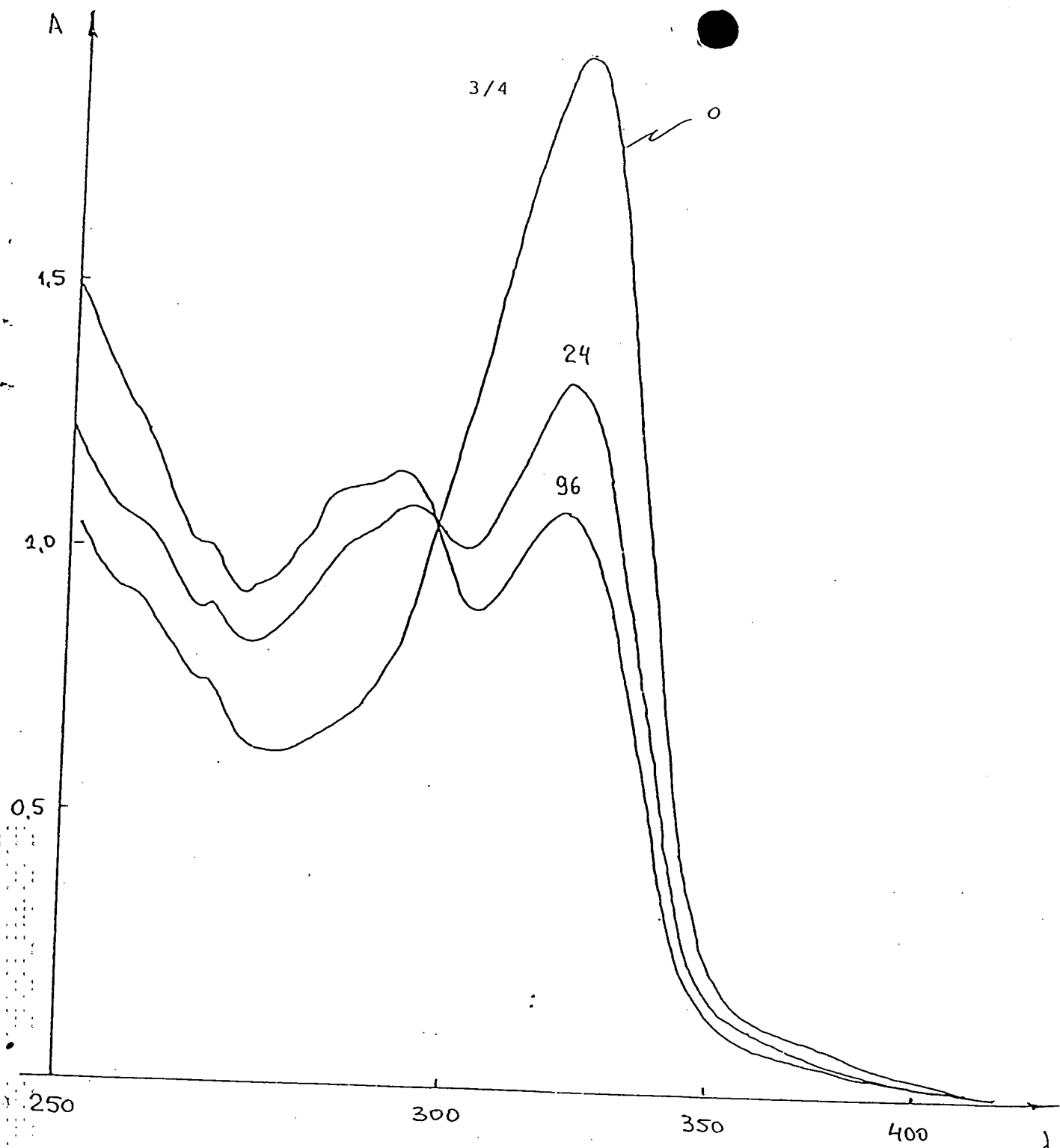
15
1/4



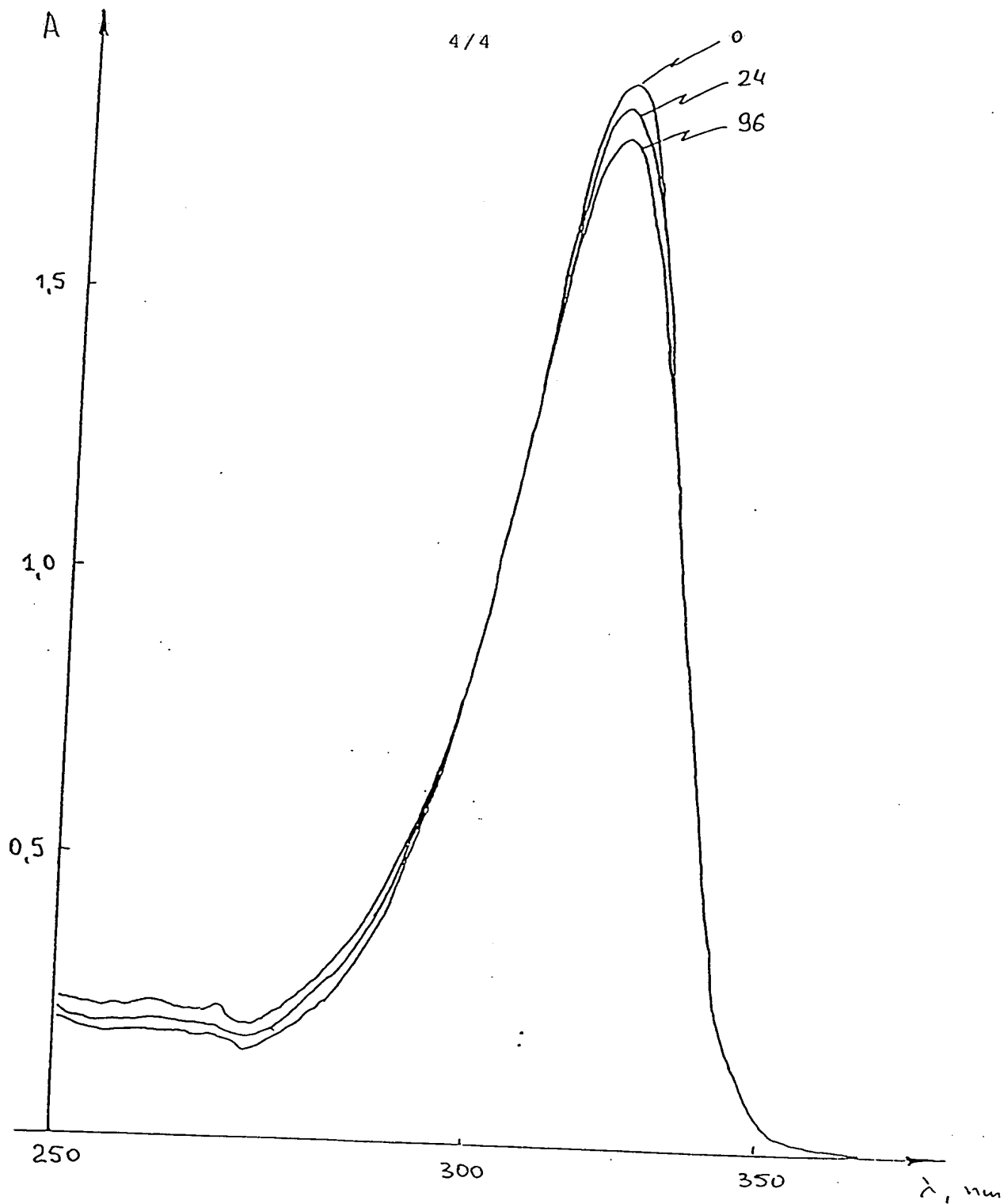
Kuva 1a UV-spektrit reaktioseoksesta, jossa oli 10^{-3} M 4-tiourasiili 4-amino-oksi-2-butenyyli- β -syklodekstriinin (I) (valmistettu esimerkin I. 2 mukaisesti) 0,1 M liuoksessa (pH = 7,0), mitattuna tietyin aikavälein 20°C:ssa. Optisen tien pituus oli 1 mm. Luvut käyrien yläpuolella osoittavat inkubaatioaikaa tunteina.



Kuva 1b UV-spektrit reaktioseoksesta, jossa oli 10^{-3} M 4-tiourasiili 1-amino-oksibutaanin 0,1 M liuoksessa (pH = 7,0), mitattuna tietyin aikavälein 20°C:ssa. Optisen tien pituus oli 1 mm. Luvut käyrien yläpuolella osoittavat inkubaatioaikaa tunteina.



Kuva 2a UV-spektrit reaktioseoksesta, jossa oli 10^{-3} M 6-merkaptopuriiniribosidi 4-amino-oksi-2-butenyyli- β -syklodekstriinin (I) (valmistettu kuten esimerkissä I.2) 0,1 M liuoksessa, mitattuna tietyin aikaväleillä 20°C:ssa. Optisen tien pituus oli 1 mm. Luvut käyrien yläpuolella osoittavat inkubaatioaikaa tunteina.



Kuva 2b UV-spektrit reaktioseoksesta, jossa oli 10^{-3} M 6-merkaptopuriiniribosidi 1-amino-oksibutaanin 0,1 M liuoksessa (pH = 7,0), mitattuna tietyin aikaväleihin 20°C:ssa. Optisen tien pituus oli 1 mm. Luvut käyrien yläpuolella osoittavat inkubaatioaikaa tunteina.